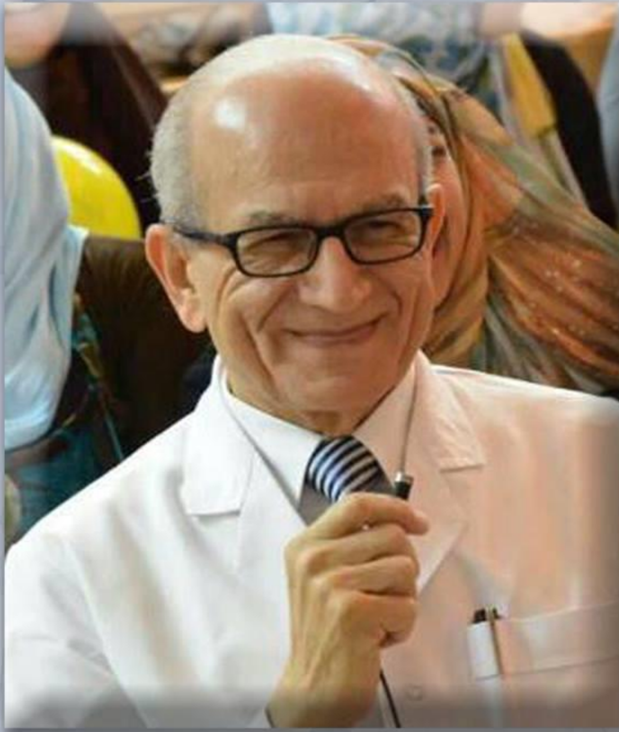




BIOCHEMISTRY

Prof/ Rasheed Bahgat

Bioenergetics

Conversion of pyruvate - Glycogenesis

MEDICAL SHA5BTA
KASR ALAINY
CAIRO UNIVERSITY - FACULTY OF MEDICINE

2ndYear

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.com

في المحاضرات اللي فاتت بدأنا الكلام عن conversion of pyruvate هنكمل الكلام و
هنعيد الاول بسرعة... اولا:

oxidation of pyruvate is called oxidative decarboxylation فعدد
الـ carbon atoms يصبح 2 بدلا من 3

ثانيا:

الـ pyruvic acid دة α–keto acid لأن فيه keto group C=O في الـ α
carbon يعني زي الـ α- keto glutarate يحدث له نفس الـ reaction
“oxidative decarboxylation” و الـ reaction دة محتاج 5 co-enzymes :
(FAD – NAD$^+$ - Co-ASH – TPP – Lip ate) قولناهم قبل كدة في الـ α-
keto glutarate و التفاعل دة يحتاج الي 3 enzymes بس كلهم موجودين in one
unit called α-keto glutarate dehydrogenase complex هناك كان
اسمها كدة انما هنا اسمها pyruvate dehydrogenase complex (PDH)
الـ 3 enzymes هما: - pyruvate dehydrogenase
- Dihydrolipoyl transacetylase
- Dihydrolipotyl dehydrogenase

بيحصل في الـ mitochondria ايضا و هو irreversible و يعتبر the most
important irreversible reaction in the body.

طيب ايه الـ products ؟ النواتج دي هتكون Acetyl-Co. A & NADH,H$^+$
inhibitors of the reaction اذا دة نوع من الـ Feedback inhibition
طيب الـ energy الناتجة اد ايه؟ تحويل الـ pyruvate لـ acetyl- Co. A يعتبر
incomplete oxidation ليه؟ لأن لسة موجود حاجة و هي الـ acetyl-Co. A

pyruvate $\xrightarrow{\text{partial oxidation}}$ acetyl-co. A + NADH = 2.5 ATP

acetyl-co. A $\xrightarrow{\text{TCA cycle (complete oxidation)}}$ 10 ATP

Pyruvate $\xrightarrow{\text{complete oxidation}}$ 10 + 2.5 = 12.5 ATP

طيب لو اتلكمنا عن oxidation of glucose ؟

Glucose $\xrightarrow{\text{Glycolysis}}$ 2 pyruvate + 7 ATP

Glucose $\xrightarrow{\text{complete oxidation}}$ 25 ATP (12.5 X 2) + 7 ATP (glycolysis) = 32 ATP

طيب الـ acetyl-co. A له استعمالات اخرى؟
ممكن يتأكسد و ممكن يتحول الى F.A. او الى cholesterol
طيب لو الـ reaction دة محصلش ايه النتيجة؟

pyruvate $\xrightarrow{\text{anaerobic-RBCs hypoxia-shock}}$ lactate

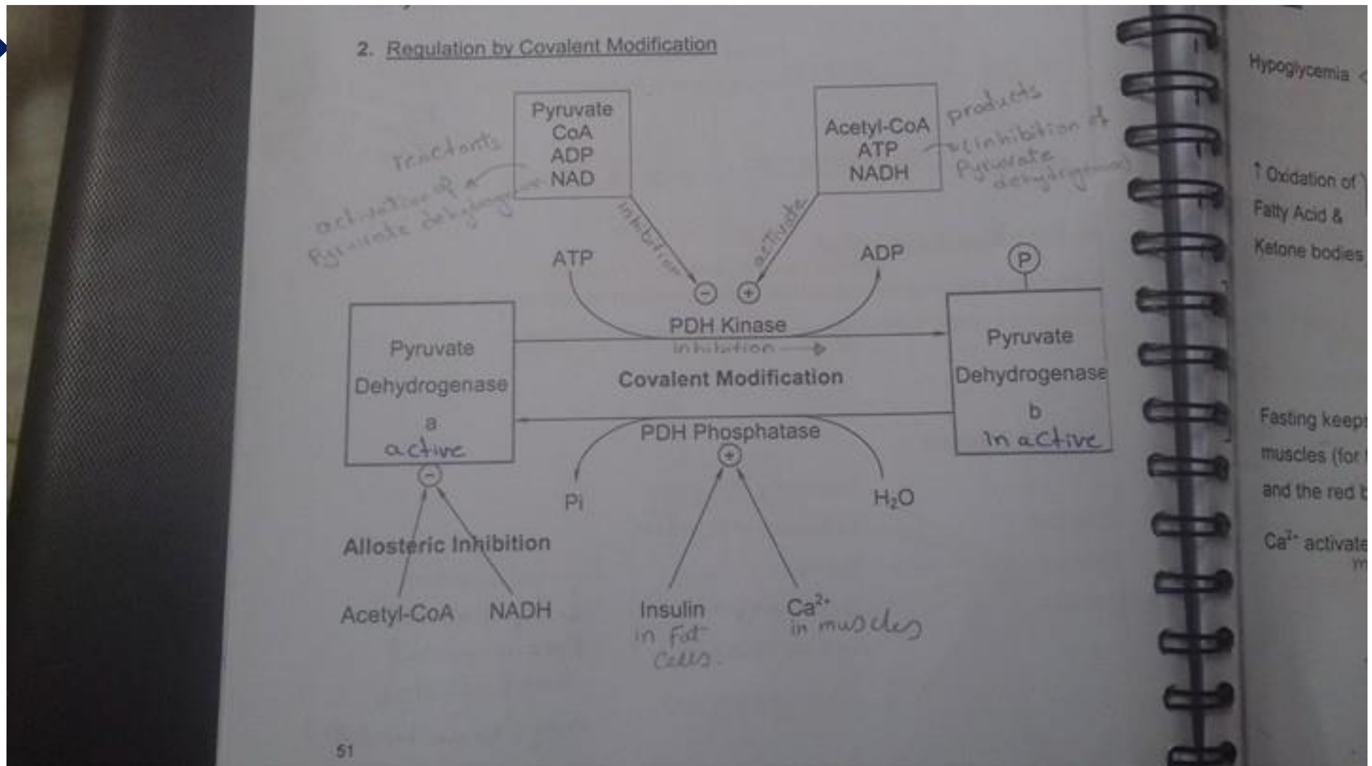
و الحالة دي تمسى lactic acidosis و في اسباب اخرى هى نقص الـ enzymes زي الـ pyruvate dehydrogenase enzymes و دي حالة rare
أو نقص TPP و الـ vitamin بتاعه هو thiamine و دة in thiamine deficiency
أو نقص Lipoate في حالة تسمى Hg & As و الحالة دي ممكن تكون خطيرة لأن دة بيؤدي الى decrease ATP formation و اللي بيجي من تفاعلين مهمين هما oxidative decarboxylation & citric acid cycle و لما ميخلصوش و يقفوا بسبب lactate
decrease ATP → dangerous to nervous tissue → neurological manifestation و ممكن يعمل brain damage.

Regulation of pyruvate oxidative decarboxylation:

فرق رئيسي بينها و بين regulation of glycolysis ان هنا مفيش long term regulation اللي بيعتمد على induction & inhibition و مفيش هنا دة ليه؟ لأن دة essential enzyme مقدرش ابدا استغنى عنه و كميته ثابتة في الخلية و لكن ممكن ازود نشاطه او اقلله.. و دي هنقسمها لنوعين

1) Allosteric inhibition.. by products (Acetyl-co. A& NADH)
و بالتالي لو عندي النواتج كتير التفاعل دة مش هيحصل لاني مش محتاجه

2) Covalent modification by phosphorylation& dephosphorylation زي ما قلنا قبل كدة.
و بردو هنا الـ active form هو الـdephosphorylated form
الـ phosphorylation بيتم عن طريق PDH Kinase
الـ dephosphorylation بيتم عن طريق PDH Kinase
و الـ PDH kinase بيكون activated بواسطة acetyl-co. A, NADH& ATP
و inactivated بواسطة co. A, ADP, NAD& pyruvate
و الـ PDH phosphate بيكون activated بواسطة Ca^{+2} in muscle& insulin in fat cells



و هنا لازم نقارن بين هذا النوع من الـ covalent modification و اللي قلناه قبل كدة في الـ glycolysis في حالة pyruvate kinase

1) هنا مشغلناش الـ c.AMP و لكن هناك كانت c.AMP dependent و بالتالي insulin & glucagon dependent و لكن هنا لا فيما عدا طبعا ان الـ insulin بيعمل activation of PDH phosphatase

2) هنا مفيش long term regulation

3) هناك استعملنا protein kinase A لكن هنا لا عشان كدة مفيش c.AMP هناك استعملنا protein kinase A لكن هنا لا لأن PDH kinase الانزيم هنا اصبح more specific .. فهناك قولنا protein phosphatase 1 و لكن هنا لانه اكثر تحديدا private phosphatase .. و مستعملناش c.AMP عشان كدة و لا الـ insulin و لا الـ glucagon استعملناهم هنا.

3) <u>Regulation according to avialbility of substrate.</u>

-Feeding: hyperglycemia… (+) insulin&(-)pyruvate… (+)PDH…(+)Glycolysis

-Fasting:hypoglycemia…(-)insulin&(-)pyruvate…(-)PDH…(-)Glycolysis…(+) oxidation of F.A. & ketone bodies… (+)ATP&(+)NADH&(+)Acetyl-co.A…(-)PDH…(-)Glycolysis

(هنعرفها بعدين) Pyruvate —(activation pyruvate carboxylase)→ oxaloacetate

و دي مهمة جدا في الـ fasting ليه؟

(+) means increase
(-) means decraese

to keep glucose utilization to a minimum in cardiac & skeletal muscles for brain & RBCs

* Ca^{++} activates PDH in muscles during exercise to supply energy.

دي تجميعة مهمة مش في كتاب القسم بس ممكن تتسأل فيها...
مصادر الـ pyruvate و الـ oxaloacetate متشابهة جدا.. هل هي CHO و لا lipid و لا proteins و لا كلهم؟

اولا الـ CHO: (مصدر للاتنين)
تعطي pyruvate لان الـ glucose بالـ glycolysis ينتجه و بالتالي يعطي oxaloacetate لأن الـ pyruvate يتحول اليه.

ثانيا الـ Fats:
only **glycerol** part is a source for both as it join glycolysis as it gives dihydroxyacetone phosphate و اللي بيدخل و يكمل الـ glycolysis و دة هنعرفه بعدين.
F.A. not a source. But it gives acetyl-co. A and this doesn't produce pyruvate لانه تفاعل irreversible و ميعطيش ابدا pyruvate. (مهمة)

ثالثا الـPtn : (مصدر للاتنين)
عن طريق pyruvate → (ALT) alanine
oxaloacetate → (AST) Aspartate

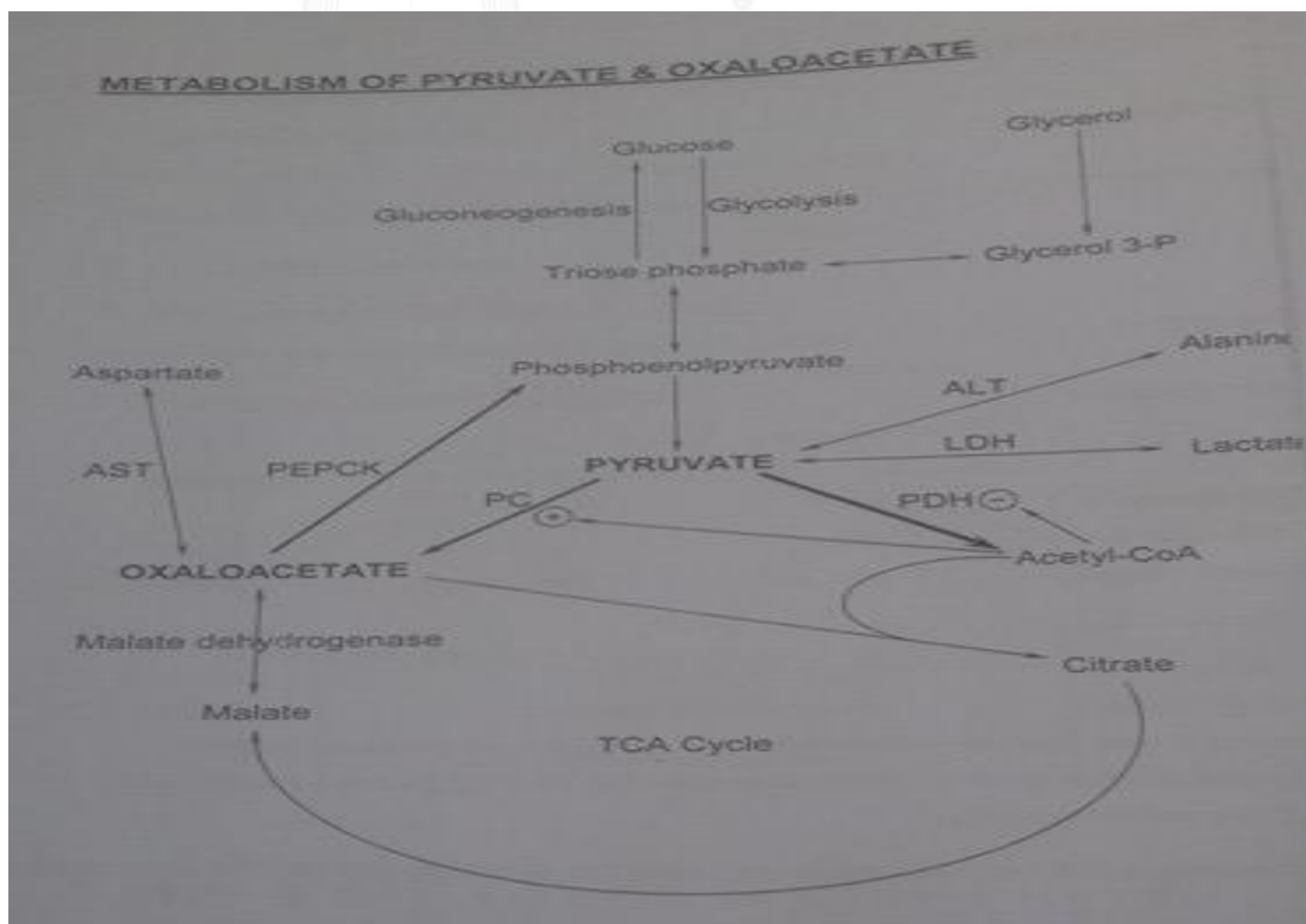
رابعا الـ lactate يعتبر مصدر ايضا لما يتعمل في الـ muscle في الـ exercise و في الـ RBCs. lactate → (LDH) pyruvate..

خامسا الـ malate مصدر للـ oxaloacetate بآخر خطوة في الـcitric acid cycle
Malate → (malate dehydrogenase) oxaloacetate

ايه مصير كل منهم؟
pyruvate: ممكن يديني glucose في طريق عكس الـ glycolysis.. يتحول الاول لـ oxaloacetate و بعدها الى phosphoenolpyruvate و الى ان يصل الي glucose
و ممكن يديني glycerol كمان عشان ابني بيه TAG عن طريق بردو الـ oxaloacetate

و ممكن يعطي amino acid
pyruvate يعطي alanine ... oxaloacetate يعطي aspartate
و ممكن
pyruvate يعطي lactate ... oxaloacetate يعطي malate
*ملحوظة:
الـ pyruvate carboxylase (PC) هنسمع عنه بعدين و دة inhibited بالـ insulin
و activated بالـglucagon & epinephrine
يتحول الي pyruvate ثم oxaloacetate

و ايضا الـ pyruvate يعطي acetyl-co. A و يدخل الـ citric acid cycle و كذلك
ممكن يعطي F.A. & cholesterol زي ما قلنا من شوية.



هنمشي بترتيب مختلف شوية لأن الافضل هنا نتكلم عن...

Gluconeogenesis

لانه عكس الـ glycolysis اذن تعريفه هو:

ليه بنقول or glucagon؟ لأن احيانا مبقدرش اعمل الـ glucose نفسه .. باوصل لـglucose-6 P و مبعرفش اعمل الـ glucose و في الحالة دي باحوله الى glucagon

ايه هي المصادر؟

اول حاجة لازم نقولها ان الـ protein اهم صدر؛

1) proteins "amino acids"

2) Fats (glycerol). but F.A. no as it gives acetyl-co. A and it doesn't give pyruvate و المقصود بالـ fats هنا الـ steroid in body و هي في صورة TAG "1 glycerol(10%) + 3 F.A.(90%)"

3) lactate: RBCs in muscular exercise

90% in liver (50% in prolonged fasting)

10% in kidney (50% in prolonged fasting)

little in skeletal muscle

لذلك الناس اللي عندهم renal failure بيكون عندهم hypoglycemia لان 50% من الـ gluconeogenesis مبيحصلش فالـ glucose بيقل

*ملحوظة؛

smooth m., cardiac m. &fat cells… deficient F-1,6 bisphosphate

لأن الـ phosphofructose kinase reaction دة الـ key reaction للـ glycolysis و ينعكس بالـ fructose 1,6 bisphosphate و دة مش موجود في الاماكن التلاتة دى.

Importance:

1) مصدر رئيسي للـ glucose اثناء الـ fasting

بتبدأ بعد 4:6 ساعات بعد الاكل و تبقى مصدر رئيسي لو كان صيام طويل لـ 18 ساعة و لكن في الـ early fasting المصدر هو glycogen و لما يطول الصيام بيخلص الـ glycogen و نبدأ نعتمد عليه بعد 12:18 ساعة.

2) Source of energy in:

nervous system – erythrocytes – testis – renal medulla – cornea – eye lens – skeletal muscle during severe exercise – fetus

during pregnancy.

3) Supply glycerol 3-phosphate formation of TAG & F.A.

4) supply oxaloacetate

5) formation of lactose in mammary glands.

6) remove lactate produced by RBCs & muscle

لأن لو مشلنهاش ممكن تعمل lactate acidosis

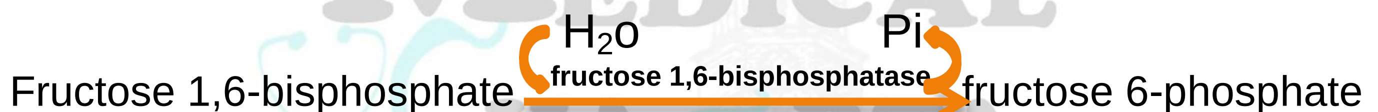
7) remove glycerol

عشان نستفي بيه بدل ما ينزل في الـ urine

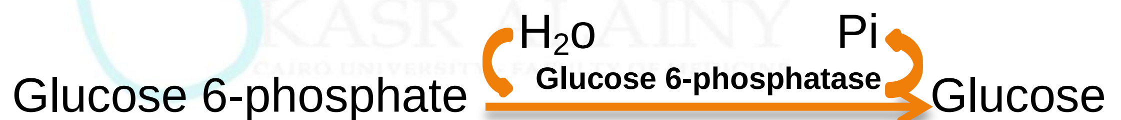
Steps: (reversal of glycolysis)

و نفتكر ان الـ glycolysis فيه 3 irreversible reactions كل واحد ليه طريقة معينة للـ reversal نبدأ بيهم:

1) reversal of phosphofructo kinase reaction:

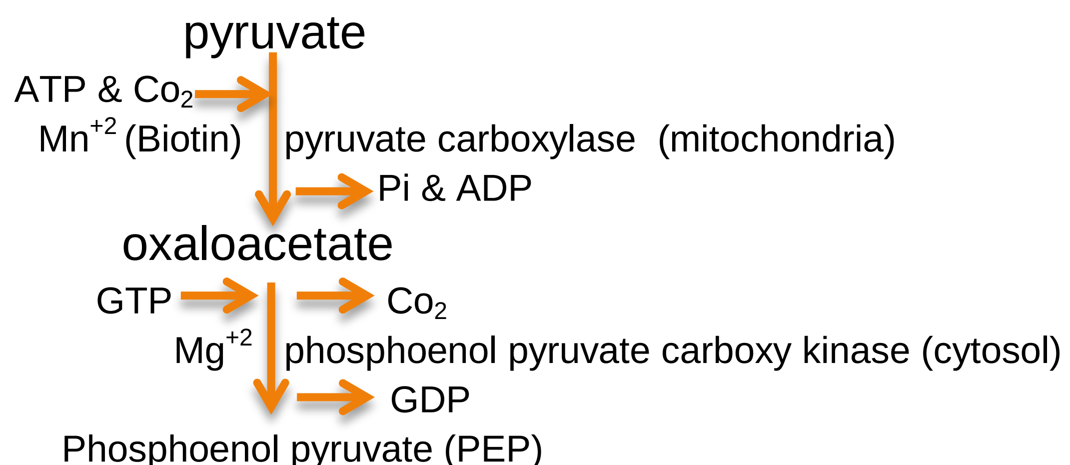


2) reversal of hexokinase reaction:



3) reversal of pyruvate kinase reaction: by 2 enzymes;

pyruvate carboxylase& phosphoenol pyruvate carboxylase (PEPC)

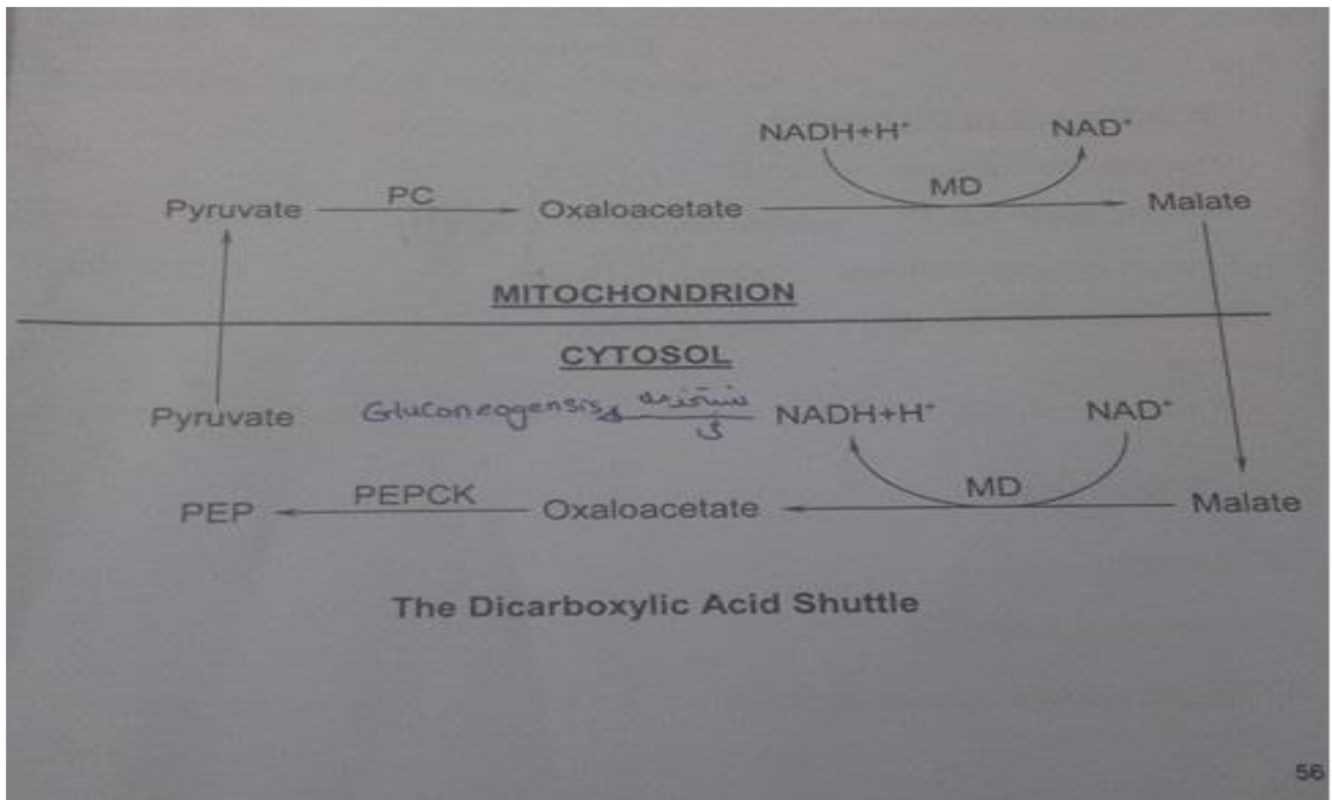


*ملحوظة؛

التفاعل الاول يحدث في الـ mitochondria اذن الـ pyruvate enters mitochondria to give oxaloacetate then come out to cytosol to give phosphenol pyruvate

بيخرج ازاي؟ ان الـ oxaloacetate بيتحول الاول الى malate و بعدين الـ malate يخرج من الـ cytosol و يتحول تاني الى oxaloacetate

"The Dicarboxylic acid shuttle"



و ليها فايدة اخرى في ان $NADH,H^+$ الناتج نستخدمه في الـ gluconeogenesis

كدة محتاجين كام ATP و كام NADH ؟

Pyruvate carboxylase 1X2=2 ATP

PEPCK (GTP=ATP) 1X2=2 ATP

Phosphoglycerate Kinase 1X2=2 ATP

Glyceraldehyde 3-p 1X2=2 NADH

كدة الملخص النهائي للتفاعل:



2pyruvate + 2NADH + 2ATP → Glucose + 2NAD + 6ADP +6Pi